

EINFLÜSSE DES DIURETIKUMS ETOZOLIN
AUF DAS BLUTGERINNUNGSSYSTEM BEI
AMBULANTEN PATIENTEN MIT HYPERTONIE
ODER HERZINSUFFIZIENZ

Norbert Rindle

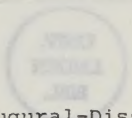
1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. N. Zöllner

EINFLÜSSE DES DIURETIKUMS ETOZOLIN AUF DAS
BLUTGERINNUNGSSYSTEM BEI AMBULANTEN PATIEN-
TEN MIT HYPERTONIE ODER HERZINSUFFIZIENZ



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt

von

Norbert Rindle

aus

Derching

München 1978



Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der Universität
München

Berichterstatter:	Prof. Dr. N. Goossens
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. N. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.07.1980

Mein aufrichtiger Dank gilt dem
Professor Dr. med. W. Schmidt
für die Gastfreundschaft des Institutes
für die während der Arbeitstage
das die mir sehr wertvoll
gestanden in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

1. Vorwort

2. Haupttextlicher Teil

1. Einleitung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn
Professor Dr. med. N. Goossens
für die Überlassung des Themas,
die wohlwollende Unterstützung
und die wertvollen Anregungen zur
Erstellung dieser Arbeit.

3. Zusammenfassung

4. Literaturverzeichnis

5. Zusammenfassung

6. Zusammenfassung

7. Zusammenfassung

8. Zusammenfassung

9. Zusammenfassung

10. Zusammenfassung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Experimenteller Teil	9
I. Versuchsplan	9
1. Aufbau und Durchführung	9
2. Nebenwirkungen und Ausfälle	19
II. Untersuchte Parameter	22
1. Thrombelastographie nach Hartert	22
2. Spontanlyse nach Fearnley	31
3. Hämatokrit	36
III. Diskussion	40
1. Allgemeine Gesichtspunkte	40
2. Gerinnungsparameter	41
3. Nebenwirkungen	42
4. Klinische Werte	42
C. Zusammenfassung	44
D. Literaturverzeichnis	45
E. Lebenslauf	52

A. Einleitung

Eine Reihe von Erkrankungen, die vor nicht allzu langer Zeit das menschliche Leben noch bedrohten, sind fast ausgestorben. Andererseits sind neue Erkrankungen mit schwerwiegenden Risiken in Erscheinung getreten, deren prognostische Bedeutung erst in den letzten Jahren in unser Bewußtsein gedrungen ist. Ein eindrucksvolles Beispiel dafür ist die Hochdruckkrankheit. Obwohl schon im Jahre 1880 ein brauchbares Blutdruckmeßgerät zur Verfügung stand, dauerte es doch noch viele Jahrzehnte, bis sich die Blutdruckmessung in der Praxis durchsetzte.

Erst als große Versicherungsgesellschaften Langzeitstudien über die Lebenserwartung von Personen mit Hypertonie anfertigten, zeigte sich, daß der Hochdruck diese entscheidend vermindert.

Als etwa ab 1950 wirksame Substanzen zur nachhaltigen Blutdrucksenkung entwickelt waren, ließ sich anhand von Vergleichsuntersuchungen die schlechte prognostische Bedeutung des erhöhten Blutdrucks nachweisen (46).

Heute leiden in der Bundesrepublik Deutschland etwa 6 Millionen Männer und Frauen an einer chronischen arteriellen Hypertonie, der häufigsten menschlichen Erkrankung überhaupt. In der Altersgruppe der 30jährigen beträgt der Anteil der Hypertoniker rund 20 %, bei den 45jährigen ca. 25 % und bei den 60jährigen etwa 35 %. Über zwei Drittel der Betroffenen wissen nicht, daß sie einen erhöhten Blutdruck haben. Die besondere Gefährlichkeit liegt darin, daß diese Krankheit sehr häufig unterschätzt und verharmlost wird (34).

Nicht so zahlreich zwar, in ihrer Lebensqualität und Lebenserwartung aber noch weit stärker eingeschränkt sind die Personen, die an einer Herzinsuffizienz leiden, d.h. an einem Versagen der Pumpfunktion des Herzens, so daß dieses eine alle Bedürfnisse des Organismus befriedigende Blutzirkulation nicht mehr aufrecht erhalten kann (35, 52).

Die pharmazeutische Industrie hat in jahrelanger Arbeit eine Reihe von Präparaten zur Behandlung der angeführten Erkrankungen entwickelt, wobei die Diuretika heute eine Säule in der Therapie von Hypertonie und Herzinsuffizienz darstellen. Beim Hypertontiker beruht der Behandlungserfolg nicht auf der anfänglich zu beobachtenden Verminderung von Plasmavolumen und extrazellulärer Flüssigkeit, da diese nach einigen Wochen Therapie zum Ausgangswert zurückkehren, sondern in einer Verminderung des peripheren Widerstandes durch Herabsetzung der Ansprechbarkeit auf pressorische Reize (bei Dauertherapie). Außerdem bewähren sich die Diuretika als Adjuvantien aller bekannten Antihypertonika, da sie deren drucksenkende Wirkung potenzieren, ihre unerwünschten Nebeneffekte vermindern, eine Resistenzentwicklung der Gefäße gegenüber Hypotensiva hintanhaltend und eine Wasserretention durch diese Substanzen verhindern (18, 22, 32, 34). In der Therapie der manifesten Myokardinsuffizienz haben die Diuretika neben allgemeinen Maßnahmen (z.B. Schonung, Diät, Sedierung) und Digitalisierung einen wichtigen Platz zur Ausschwemmung der kardial bedingten, generalisierten Ödeme. Die Diurese, bevorzugt mit Präparaten aus der Benzothiadiazingruppe, erfolgt ausreichend schnell und zugleich schonend, so daß weder die Gefahr eines Kreislaufkollapses, noch plötzlicher Störungen des Elektrolythaushalts

halts zu befürchten sind (18, 22, 31, 32, 35, 42).

Bevor wir uns dem in dieser Studie zu untersuchenden neuen Diuretikum Etozolin zuwenden (inzwischen als Elkapin^R im Handel, Hersteller Gödecke AG, Berlin, Werk Freiburg/Br.), sollen kurz einige wissenschaftliche Ergebnisse und Tendenzen der Behandlung von Hypertonie und Herzinsuffizienz mit Diuretika aus der neueren Literatur dargestellt werden.

Die verwirrende Anzahl der im Handel befindlichen Diuretika läßt sich am besten nach ihrem Wirkungsmechanismus in der Niere gruppieren:

- 1) Medikamente die im aufsteigenden Schenkel der Henlèschen Schleife angreifen (Furosemid, Etacrynsäure, Bumetanid)
- 2) Benzothiadiazine und verwandte Substanzen, die im distalen Tubulus wirken
- 3) Triamteren, Spironolacton und Amilorid, die sich durch ihre kaliumsparende Wirkung auszeichnen
- 4) Osmotische Diuretika und gefäßerweiternde Substanzen (10, 18, 22).

Bei einer Überprüfung der eingesetzten Substanzen gerade in der Behandlung eines schweren Hochdrucks ergab sich, daß die Diuretika aus der Benzothiadiazingruppe allein und auch in der Kombinationstherapie am häufigsten verwendet werden. Die zu erreichenden Blutdrucksenkungen waren befriedigend, obwohl sich zeigte, daß die Thiazide beim jungen Hypertontiker den Beta-Blockern deutlich unterlegen waren (1, 20). Eine relativ neue Entwicklung aus dieser Gruppe sind die Bendroflumethiazide. Mehrere Vergleichsstudien mit Beta-Blockern erwiesen, daß zwar der Einfluß auf den diastolischen Druck

bei alleiniger Gabe nicht ganz befriedigt, die Kombinationstherapie aber wirksam und gut verträglich ist. In der Langzeittherapie nimmt weder das Serumkalium noch das Gesamtkörperkalium signifikant ab, antagonisiert aber gut den leichten Kaliumanstieg bei Beta-Blockern. Leicht erhöhte Harnsäurewerte wurden beobachtet (2, 11, 13, 43, 51, 62, 63).

Eine weitere wichtige Substanz aus der Klasse der Thiazide ist das Mefrusid. Mit seiner Hilfe erforschte man den Einfluß dieser Diuretikagruppe auf die Hämodynamik. Sowohl in Ruhe als auch unter Belastung führte es in der Langzeittherapie einerseits zu einer Verminderung des totalen peripheren Widerstands, andererseits zu einer Abnahme des Herzminutenvolumens durch ein statistisch signifikant verringertes Schlagvolumen bei erhöhter Herzfrequenz. Durch zusätzliche Gabe eines Beta-Blockers läßt sich die sympathische Aktivität und damit die Schlagfrequenz noch weiter dämpfen und so die Blutdruckwirksamkeit steigern. Der im Vergleich zum Spironolacton etwas schwächere antihypertensive Effekt beruht wahrscheinlich auf dem geringeren Einfluß auf das zirkulatorische Volumen (3, 4, 5).

Die Arbeiten über das Hydrochlorothiazid beziehen sich hauptsächlich auf seine Kombinationsmöglichkeiten mit Beta-Blockern und anderen Antihypertensiva. Obwohl es in der Monotherapie bereits seine gute blutdrucksenkende Wirkung erreicht, liegt sein Hauptanwendungsgebiet in der Kombinationstherapie, wo es durch seine hervorragende Wirksamkeit (84 % gute und sehr gute Behandlungserfolge) und seine geringe Nebenwirkungsrate (nur 4 von 91 Patienten mußten die Therapie abbrechen) besticht. Interessant ist weiter, daß unter Hydrochloro-

thiazid allein der Plasma-Renin-Spiegel ansteigt, während er in der Kombinationstherapie auf dem Niveau der Placebo-Phase bleibt (6, 7, 8, 9, 44, 58).

Um einem eventuellen Kalium-Verlust durch Hydrochlorothiazid vorzubeugen, wird es gerne in einer Tablette zusammen mit dem kaliumsparenden Amilorid angeboten, z.B. Moduretik^R, das in dieser Studie zum Vergleich mit Etozolin eingesetzt wurde (im weiteren Moduretik). Auch in der Kombination mit anderen Antihypertensiva zeigt es einen ausgezeichneten und nebenwirkungsarmen blutdrucksenkenden Effekt (47, 49, 59).

Seine Hauptverwendung in der Basistherapie der Hypertonie findet das Thiazid Chlorthalidon. Sollte seine Wirkung allein nicht genügen, empfiehlt sich die Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Substanzen. Der zu Beginn der Therapie zu beobachtende Kalium-Verlust gleicht sich im Verlaufe einer Langzeitbehandlung von selbst aus und eine Substitution ist nicht notwendig. Eine Korrelation der Wirkung zum Plasma-Renin-Spiegel konnte nicht nachgewiesen werden (26, 28, 38, 53, 60).

An weiteren Diuretika der Benzothiadiazingruppe und pharmakologisch ähnlich wirkenden Verbindungen wurden das Cyclothiazid, Clopamid und Xipamid untersucht. Sie eignen sich alle für die Behandlung eines leichten bis mittelgradigen Hypertonus in der Kombinationstherapie. Beim Xipamid wurde bei zu hoher Dosierung ein deutlicher Kalium-Verlust beobachtet (19, 25, 50, 65).

Eine ganz neue Substanz, die noch zu dieser Gruppe gehört, ist das Indapamid. Die durchgeführten Studien ergaben einen guten antihypertensiven Effekt (besser als

Chlorothiazid) bei einer ebenfalls geringen Nebenwirkungsrate (45, 66).

Von den kalium-sparenden Saluretika wurde der Aldosteron-Antagonist Spironolacton am häufigsten untersucht. Von besonderem Interesse war dabei, ob sich eine Abhängigkeit der blutdrucksenkenden Wirkung vom Plasma-Renin-Spiegel nachweisen läßt.

Im Vergleich zu den Betablockern nahm die blutdrucksenkende Wirkung mit ansteigender Plasma-Renin-Aktivität ab, im Vergleich zu anderen Antihypertensiva und zur Kombinationstherapie ließ sich keine Abhängigkeit der Wirkung vom Plasma-Renin-Spiegel sichern.

Bei der Langzeittherapie der Herzinsuffizienz ließen sich zwar eine Gewichtsabnahme, aber keine Blutdruckreaktionen objektivieren (12, 17, 29, 30, 33, 56).

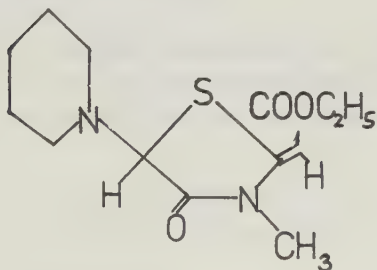
Aus der Gruppe der schnell und stark wirkenden Diuretika hat das Furosemid die größte Bedeutung. Die blutdrucksenkende Wirkung erweist sich, gemessen an anderen Diuretika, als gut. Besonders wertvoll ist es jedoch bei Patienten, bei denen infolge einer Anhäufung von Natrium andere Saluretika nicht mehr ausreichend wirken; ebenso bei drohender Niereninsuffizienz. In der Therapie des angeborenen Herzfehlers überzeugen seine Sicherheit und die geringen biochemischen Nebeneffekte (40, 54, 57, 61, 64).

Eine neue, dem Furosemid sehr ähnliche Substanz ist das Bumetanid. Es führt ebenso zu einer Natrium-, Kalium- und Chloridausscheidung, zu einer metabolischen Alkalose und zu einem Anstieg des Harnsäurespiegels im Plasma.

Seine Hauptverwendung findet es in der Therapie der Herzinsuffizienz (36, 48, 55).

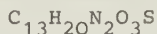
Die Aufgabe dieser Studie ist es, die Einflüsse des neuen Diuretikums Etozolin auf das Blutgerinnungssystem bei Patienten mit Hypertonie und Herzinsuffizienz zu testen. Die diuretische Wirkung beruht auf einer vermehrten Ausscheidung von Natrium und Chlorid, während die Kaliurese vergleichsweise geringer ist. Das aus farblosen Kristallen bestehende und wenig wasserlösliche Etozolin besitzt keine strukturellen Gemeinsamkeiten mit anderen Diuretika. Sein chemischer Name lautet: Z - (3 - Metyl - 4 - oxo - 5 - piperidino - thiazolidin - 2 - yliden) - essigsäure - äthyl - ester.

Strukturformel:



Molekulargew.: 284,4

Bruttoformel:



Für die Zulassung eines neuen Arzneimittels durch die Bundesbehörden ist es laut § 22 des Arzneimittelgesetzes von 1976 notwendig, die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche vorzulegen. Diese werden in den folgenden Phasen der Arzneimittelprüfung erzielt:

- Phase I: Humanpharmakologie
- " II: kontrollierte therapeutische Studien
 - " III: therapeutischer Großversuch
(danach meist Zulassung)
 - " IV: Sammlung von unerwünschten Begleit-
wirkungen und Erweiterung der Wirk-
samkeitsprüfung auf die Gesamtpopula-
tion.

Die vorliegende Studie ist in die Phase II einer Arznei-
mittelprüfung am Menschen einzuordnen (41).

B. Experimenteller Teil

I. Versuchsplan

Es ist zu prüfen, ob eine Beeinflussung des Blutgerinnungssystems durch das Diuretikum Etozolin bei Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Hochdruck oder mit Hypertension ohne schwere Herzinsuffizienz während einer ambulanten Behandlung nachzuweisen oder auszuschließen ist.

Das Vorgehen der Wahl ist ein offener Vergleich: Prüfpräparat gegen Standardpräparat.

1. Aufbau und Durchführung

1.1. Prüfmedikamente

Das zu prüfende Medikament ist Etozolin in Tabletten zu 400 mg. Als Vergleichsmedikament werden Moduretik-Tabletten verwendet (Original-Packungen). Eine Tablette enthält

5,0 mg Amilorid-Hydrochlorid und
50,0 mg Hydrochlorothiazid.

Beide Medikamente sind nicht verschlüsselt oder nummeriert.

Wir danken der Firma Goedeke für die freundliche Überlassung der beiden Medikamente.

1.2. Statistisches Verteilungsverfahren

Um alle statistisch relevanten Einflüsse bei der Zuordnung der Patienten zur Etozolin- bzw. Moduretik-Gruppe möglichst auszuschalten, erfolgt diese durch eine Zufallszuteilung mit Hilfe von vorgegebenen Randomisierungslisten; Randomisierungsliste 1 für Patienten mit Hochdruck, Randomisierungsliste 2 für Patienten mit Herzinsuffizienz (Tab. 1, 2).

Tabelle 1: Randomisierungsliste Herzinsuffizienz (2):

Lfd. Nr.	Pat. Nr.	Name d. Pat. Initialen	Geschlecht	Behandlung Moduretik Etozolin
1	1	B.M.	m	Mo
2	2	S.K.	f	Eto
3	3	M.S.	m	Mo
4	4	L.K.	m	Mo
5	5	M.T.	f	Eto
6	6	K.A.	m	Eto
7	7	B.A.	m	Mo

Tabelle 2: Randomisierungsliste Hochdruck (1):

Lfd. Nr.	Pat. Nr.	Name d. Pat. Initialen	Geschlecht	Behandlung Moduretik Etozolin
1	8	B.S.	f	Mo
2	9	R.A.	f	Mo
3	10	T.A.	m	Mo
4	11	A.F.	m	Eto
5	12	L.H.	m	Eto
6	13	S.A.	m	Mo
7	14	K.K.	f	Eto
8	15	L.J.	m	Mo
9	16	F.O.	f	Eto
10	17	K.H.	f	Eto
11	18	S.L.	f	Mo
12	19	S.M.	m	Mo
13	20	G.K.	m	Eto
14	21	O.K.	m	Mo
15	22	K.W.	f	Mo
16	23	S.J.	f	Eto
17	24	B.L.	f	Mo
18	25	B.J.	m	Eto
19	26	B.G.	m	Eto
20	27	W.G.	f	Eto
21	28	L.S.	f	Mo
22	29	S.E.	f	Mo
23	30	V.M.	m	Mo
24	31	H.R.	m	Eto
25	32	F.F.	m	Eto
26	33	F.T.	f	Mo
27	34	P.M.	f	Eto

1.3. Dosierung

Es sind drei verschiedene Dosierungsstufen vorgesehen:

- a) Initialdosis - höhere Dosierungsstufe:
1 Tabl. Etozolin oder 2 Tabl. Moduretik
möglichst für alle Patienten.
- b) Niedere Dosierungsstufe:
1/2 Tabl. Etozolin oder 1 Tabl. Moduretik,
wenn die Blutdruckeinstellung oder die erzielte
Ödemausschwemmung befriedigende Werte erreicht
haben.
- c) Intermittierende Therapie:
1 Tabl. Etozolin oder Moduretik jeden zweiten oder
dritten Tag zur zusätzlichen Dosisreduktion.

1.4. Verabreichung und Therapie

Beide Medikamente werden oral verabreicht. Während der Wochen 1 und 2 sollen bisher unbehandelte Patienten kein Antihypertensivum oder Diuretikum erhalten, bei bereits behandelten Patienten wird die bisherige Therapie fortgesetzt. In der Woche 3 bis 7 erhalten die Patienten das in der Randomisierungsliste festgelegte Medikament. In der Auslaßperiode (Woche 8 und 9) wird jede diuretische Therapie abgesetzt.

1.5. Auswahl der Patienten

Aus dem ambulanten Krankengut der Med. Poliklinik der Universität München wurden 34 Patienten mit dekompensier-

ter Herzinsuffizienz ohne Hochdruck oder mit Hochdruck ohne schwerere Herzinsuffizienz ausgewählt. Als Ausschlußkriterien hatten dabei zu gelten:

- 1) Die Gabe eines anderen Diuretikums oder die Blutgerinnung beeinflussender Medikamente
- 2) Erkrankungen, die zu kritischen Veränderungen neigen
- 3) Störungen der Blutgerinnung oder Erkrankungen, bei denen das Gerinnungssystem erheblich beeinflusst werden kann
- 4) Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts
- 5) Patienten mit deutlicher Niereninsuffizienz
- 6) Patienten, die die ärztlichen Vorschriften im Rahmen der Prüfung nicht beachten
- 7) Patienten unter 18 und über ca. 75 Jahren
- 8) Weibliche Patienten unter 50 Jahren

1.6. Ablauf der Prüfung

Die gesamte Prüfung dauert 9 Wochen. Gliederung:

a) Untersuchungen zur Auswahl:

Zur Klärung der Frage, ob ein nach obigen Kriterien ausgewählter Patient auch tatsächlich an der Prüfung teilnehmen kann, müssen folgende Untersuchungen vorgenommen werden:

- Eingehende ärztliche Untersuchung (Allgemeinzustand, Körpergewicht, Kompensationszustand, Ödeme, Blutdruck im Sitzen und Stehen, Pulsfrequenz und Pulsregularität)
- Nichtgerinnungsbezogene Laboruntersuchungen

- Gerinnungsspezifische Laboruntersuchungen
- EKG mit 12 Ableitungen
- Fakultative Röntgenuntersuchung des Thorax

Sie müssen am Tag vor Prüfbeginn abgeschlossen sein. Die Verteilung von Geschlecht, Alter und Gewicht im untersuchten Patientenkollektiv ist in Tab. 3 dargestellt.

b) Vorperiode:

Bei Eignung des Patienten gelten die Werte der Auswahluntersuchung als Leerwert für den 1. Tag der 2-wöchigen, möglichst behandlungsfreien, Vorperiode.

Am 1. Tag der 3. Woche werden alle genannten Untersuchungen (die nichtgerinnungsspez. Laboruntersuchungen nur zum Teil) erneut durchgeführt.

Nach dieser 2. "Leer"-Untersuchung erhalten die Patienten ihr Medikament und treten in die Medikationsperiode ein.

c) Medikationsperiode

Sie dauert von Woche 3 bis 7; während dieser Zeit müssen zweimal, und zwar jeweils am 1. Tag der 5. und 7. Woche die Untersuchungen wie unter "Vorperiode" beschrieben, durchgeführt werden. Zusätzlich findet am 1. Tag der 4., 6. und 8. Woche eine klinische Untersuchung statt. Die Medikation endet am letzten Tag der 7. Woche.

d) Auslaßperiode

In der sich nun anschließenden 14-tägigen Auslaßperiode (Woche 8 und 9) ist noch eine klinische Untersuchung für den 1. Tag der 9. Woche und eine große Abschlußuntersuchung

Tabelle 3: Verteilung von Geschlecht, Alter und Gewicht im Patientenkollektiv

Behandlungs- gruppe	Geschlecht		Alter (Jahre)		Gewicht (kg)
	Hypertonie	Herzinsuff. zusammen	m	f	
Moduretik	14	4	18	10	29 - 86
					51,5 - 98,0
Etazolol	13	3	16	8	27 - 81
					53,1 - 113,2

(wie bei der Auswahl) für das Ende der 9. Woche vorgesehen. An jedem Patienten werden also 5 Blutentnahmen vorgenommen (Vorperiode I und II, Medikationsperiode III und IV, Auslaßperiode V). Einen Überblick über die Zeitpunkte der einzelnen Untersuchungen gibt Tab. 4.

1.7. Verhalten des Patienten während der Prüfung

Das Verhalten der Patienten während der Prüfung soll sich möglichst wenig von dem vor der Prüfung unterscheiden. Reisen sollten nicht angetreten werden. Diät, Flüssigkeitszufuhr und Therapie mit sonstigen Medikamenten richten sich nach den Vorschriften des behandelnden Arztes.

1.8. Vorzeitiger Abschluß der Prüfung

Die Prüfung endet vorzeitig:

- Aus jeglicher ärztlicher Indikation
- bei Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten
- falls das Dosierungsschema nicht eingehalten werden kann
- beim Auftreten neuer Erkrankungen
- bei Nichteinhaltung der ärztlichen Vorschriften (Abbruch durch den Patienten)
- falls in der Nachperiode ein Diuretikum oder Antihypertonikum gegeben werden muß.

Verwertbar sind alle Ergebnisse von wenigstens bis zur 5. Woche einschließlich ordnungsgemäß beobachteten Patienten.

1.9. Medikamente die während der Prüfung nicht gegeben werden dürfen

- Diuresefördernde Medikamente aller Art
- Medikamente, die das Blutgerinnungssystem beeinflussen können (z.B. Blut, Blutersatz, Fibrinolysehemmer, verschiedene Vitamine und Hormone, Antaggregantien, Seren und Impfstoffe)
- ferner Präparate die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit Blutgerinnung oder Thrombozyten beeinflussen (Antibiotika, Zytostatika).

Tabelle 4: Übersicht - Zeitschema

«Auswahl» — Vorperiode — «Medikation» — Auslaß — «Abschluß»

Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Therapie	bisherige Behandlung		Prüfmedikamente						Keine
gerinnungsbe- zogene Labor- untersuchung	x _I		x _{II}		x _{III}		x _{IV}		x _V
nicht gerin- nungsbez. La- boruntersng.	x		x Teil		x Teil		x Teil		x
EKG (12-Entgon)	x		x						x
ärztliche Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Blutdruck Pulsfrequenz	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Körper- gewicht	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Die Untersuchungen sind möglichst jeweils auf den Anfang der Prüfwochen zu legen.

2. Nebenwirkungen und Ausfälle

Die unter Behandlung mit Etozolin bzw. Moduretik beobachteten Nebenwirkungen sind in Tab. 5 zusammengestellt. Sie entsprechen denen, die von der Industrie für Moduretik auf dem Beipackzettel, für Etozolin auf dem Informationsblatt für die Patienten aufgeführt sind. Die beim Probanden Nr. 26 aufgetretenen Beschwerden dürften eher auf eine begleitende Herzinsuffizienz als auf die Etozolin-Behandlung zurückzuführen sein.

Die überwiegende Anzahl der Ausfälle ist wohl auf die erhebliche Belastung durch die zahlreichen Blutabnahmen und Untersuchungstermine zurückzuführen. Zu einem Ausfall bedingt durch die Nebenwirkungen kam es nur beim Pat. Nr. 13 (Moduretik), wobei aber vermutlich berufliche Überlastung im Vordergrund stand. Die Ursache für die beim Probanden Nr. 32 bereits nach einer Tabl. Etozolin aufgetretene Hyperkaliämie blieb ungeklärt (Übersicht Tab. 6).

Tabelle 5: Nebenwirkungen

Behandlungs- gruppe	Zahl d. Pat.	Pat. Nr.	Art der Nebenwirkungen
Moduretik	5	1	fader Mundgeschmack, Schwindel, leichtes Zittern, Müdigkeit, Wadenkrämpfe
		10	Schweißausbrüche, Zittern der Hände, Ein- und Durchschlafstörungen, Obstipation
		13	Übelkeit, rote Flecken hinter dem Ohr
		19	Müdigkeit, Abgeschlagen- heit
		33	Juckreiz am ganzen Körper
Etozolin	6	2	Magenschmerzen
		11	permanentes Schwitzen, Urin stinkt, Hände zittern, Schwächeanfall
		12	Müdigkeit, Schwächegefühl
		16	Müdigkeit
		17	Kopfschmerz, Schwindel, Schlaflosigkeit, Schwäche
		26	Schlafstörungen, Angina- pectoris ähnliche Be- schwerden

Tabelle 6: Ausfälle

Behandlung	Anzahl d. Pat.	Pat. Nr.	Ausfall n.Woche	Begründung
Moduretik	5	4	5	Schmerzen im Arm nach Blutentnahme
		13	3	berufliche Überlastung, Übelkeit, rote Flecken hinter dem Ohr
		18	5	ohne Begründung fern- geblieben
		28	1	ohne Begründung fern- geblieben
		29	1	auf Anraten des Haus- arztes abgebrochen
Etozolin	2	20	3	ohne Begründung fern- geblieben
		32	2	stationäre Aufnahme wegen Hyperkaliämie

II. Untersuchte Parameter

Experimentell werden vom Autor folgende gerinnungs-spezifische Parameter geprüft:

1. Thrombelastogramm (TEG) n. Hartert
2. Spontanlyse n. Fearnley
3. Hämatokrit

Weiterhin werden im Rahmen der Gesamtplanung zur Klärung der Frage nach dem Einfluß von Diuretika auf das Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-System von anderen Untersuchern die Thromboplastinzeit (Modifikation-Quick), Partialthromboplastinzeit (PTT), Thrombinzeit, Fibrinogenbestimmung n. Claus, Thrombozytenzahl, Plättchenaggregationstest (PAT) n. Breddin und Standardpapierfibrinolyse (SFPL) n. Goossens durchgeführt. Das Labor der Poliklinik bestimmt gleichzeitig an nicht gerinnungsbezogenen Parametern: BSG, Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Differentialblutbild, Urinstatus, Blutzucker präprandial, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Gesamteiweiß, Kreatinin, Harnsäure und Elektrolyte (Na^+ , K^+ , Cl^-). Auf die klinischen Untersuchungen ist unter I.1.6. hingewiesen.

1. Thrombelastographie nach Hartert (23, 24, 27)

1.1. Methode

Prinzip:

Die Thrombelastographie - eine globale Methode - erfaßt den gesamten Gerinnungsablauf des endogenen Systems einschließlich Faktor XIII, die Retraktion und Fibrinolyse. Gemessen wird die Gerinnungsgeschwindigkeit sowie laufend die Scherelastizität des entstehenden Fibringerinnsels

bzw. des sich wieder auflösenden Gerinnungsansatzes.

Ein kleiner Stahlzylinder, an einem Torsionsfaden befestigt, taucht in eine Küvette ein, die mit Untersuchungsmaterial gefüllt ist. Durch einen Mechanismus wird die Küvette in eine definierte Drehpendelbewegung versetzt, die entsprechend der Scherelastizität des sich bildenden Gerinnsels auf Zylinder und Torsionsfaden übertragen wird. Dieser Bewegungsablauf wird registriert, und dabei entsteht im Normalfall ein stimmgabelförmiges Thrombelastogramm. Stark unterschiedliche Kurven zeigen sich bei den verschiedenen Blutungsanomalien.

Das Thrombelastogramm kann im Nativblut, Citratblut oder Citratplasma - letzteres von uns - durchgeführt werden, wobei die jeweiligen Gerätevorschriften zu beachten sind.

Durchführung und Auswertung:

In eine auf 37° C vorgewärmte Küvette werden 0,3 ml Citratplasma (1 : 10) eingebracht. Durch das Einspritzen von 0,06 ml Calciumchloridlösung mit einer Tuberkulinspritze wird die Gerinnung in Gang gebracht, der Schwingstempel bis zum Anschlag heruntergedreht und die Lichtquelle freigegeben. Damit setzt der Papiertransport ein und der Gerinnungsvorgang wird aufgezeichnet. Der Küvetteninhalt wird mit Paraffinöl überschichtet.

Die zunächst aufgezeichnete gerade Linie heißt bis zu einem Abstand der beiden Kurvenschenkel von 1 mm Reaktionszeit (r).

Man erhält sie in Minuten, wenn man bei einem Papiervorschub von 2 mm/min die in mm abgemessene Strecke durch 2 dividiert. Den größten Abstand der beiden Kurvenschenkel gemessen in mm nennt man Maximalamplitude (ma).

Normalwerte für Citratplasma (V2A-Stahlküvette):

r = 6 - 8 min

ma = 47 - 53 mm

Neben den allgemeinen Fehlermöglichkeiten bei Gerinnungsuntersuchungen ist bei dieser Methode auf folgende Fehlerquellen speziell zu achten:

- zerkratzte Küvetten und Stempel
- Paraffinölrückstände in der Küvettenhalterung
- ungenügende Ölfüllung im Schwingungsdämpfer
- Gerät steht nicht erschütterungsfrei
- Stempel nicht bis zum Anschlag heruntergedreht
- ungenügende Vorwärmzeit
- nicht ausreichende Beschichtung mit Paraffinöl
- Stufenphänomene durch mechanischen Abriß des Gerinnsels.

1.2. Ergebnisse

Bei jeder Messung (I/II Vorperiode, III/IV Medikation, V Auslaß) werden von jedem Patienten zwei TEG's angefertigt. Die in Tab. 7 für die Moduretik-Gruppe und in Tab. 8 für die Etozolin-Gruppe aufgeführten Werte der Reaktionszeit (r) und der Maximalamplitude (ma) stellen Mittelwerte aus den beiden Bestimmungen dar. Die mit einem Stern bezeichneten Werte sind Ausreißer; für die statistischen Berechnungen wurde jeweils der Wert aus Untersuchung I verwendet.

Tabelle 7: TEG, Moduretik-Gruppe

Pat.	Reaktionszeit (r) min					Maximalamplitude (ma) mm				
Nr.	Vorperiode Medikation Auslaß					Vorperiode Medikation Auslaß				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
1	5	7	5,5	4,5	4,5	74	70,5	76	75	66
3	5,5	5	7	7,7	5,75	74,5	71	63	68	69
4	5,8	2 ⁺	5,7	-	-	58	73	57,5	-	-
7	4,5	4,75	6	5	7	73	57	64	69	64
8	7,5	7,5	7	8	8,5	51	61	57	61	57
9	5,5	5	5	6,5	7,25	70	78	77	70	75,5
10	7	7	6,5	5,75	6	60	60	53	62	56,5
13	5	5	-	-	-	64	66	-	-	-
15	5,5	7	7,25	5,8	6,2	65	61	67	66	58
18	7,25	7,5	7,25	-	-	64	63	63	-	-
19	5	5,5	6	5,2	6	57	57	65	61	64,5
21	7	6,75	6,5	7,7	11	71	71	75,5	74	75
22	7	7	5	4,75	5,25	62	63	65	57	54
24	7,5	7,5	5,5	6,3	5,5	60,5	55	55	44,5	61
28	5,5	-	-	-	-	74	-	-	-	-
29	5	-	-	-	-	55	-	-	-	-
30	5,5	5,5	6	5	2,75	54	64	62	67	71
33	7	5	6,5	8,7	6,5	65,5	58,5	67	62	49

Tabelle 8: TEG, Etozolin-Gruppe

Pat.	Reaktionszeit (r) min					Maximalamplitude (ma) mm				
Nr.	Vorperiode Medikation Auslaß					Vorperiode Medikation Auslaß				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
2	7	6,5	6,5	7	6	54	53	63	63	62,5
5	4,75	5,5	4,8	5	3	74	67,5	75	70	75
6	4,7	4,5	6,2	6,5	3,75	68	65	60	64,5	69
11	6,0	5	5	5,5	3	54	54	61	66	61
12	4	4,5	4,5	4,5	4,5	56	56	66	68	62
14	4	5	5	5	6,5	70	69	70	70	69
16	5	2,5 ⁺	5,5	7	6,75	70	36 ⁺	75	69	66
17	5	5	4,75	6	6	60,5	59	64	67	65
20	5,25	5	-	-	-	79	76	-	-	-
23	4	8	8,75	8,25	5,5	60	57	65,5	56,5	66
25	5	7	6	6,3	6,4	70	66	66	67,5	58
26	6,5	7,8	5,25	6,7	4,5	64	60	72	65	45
27	5	5,25	5,25	4,75	7,5	44	65	60	56	63
31	5	5,7	5	5,3	5,5	67	60	56	68	57
32	6	5	-	-	-	42	55	-	-	-
34	4,75	5,25	6	6	5,5	62	60	62,5	55	61

1.3. Statistische Auswertung und graphische Darstellung

Vorbemerkungen (gültig auch für 2.3.-Spontanlyse und 3.3.-Hämatokrit)

Die Patienten mit den Nummern: 13, 20, 28, 29 und 32 bleiben als Ausfälle in der Statistik unberücksichtigt, während die Patienten mit den Nummern 4 und 18 bis zur Untersuchung III mitgeführt werden.

Tabelle 9: Fallzahlen (n) der beiden Kollektive

Behandlung	Untersuchung		Veränderung
	I, II, III	IV, V	
Moduretik	n = 15	n = 13	- 2
Etozolin	n = 14	n = 14	- -
zusammen	n = 29	n = 27	

An mathematisch-statistischen Abkürzungen werden verwendet:

n = Fallzahl

$\bar{x}$ = Mittelwert

VK = Variationskoeffizient

s = Standardabweichung

x min = kleinster Beobachtungswert

x max = größter Beobachtungswert

Aus den Einzelwerten der Reaktionszeit und der Maximalamplitude werden für jeden Untersuchungstag (I - V) Mittelwert, Variationskoeffizient und Standardabweichung

für die Moduretik- und Etozolin-Gruppe bestimmt (Ergebnisse Tab. 10).

Es fällt auf, daß die Mittelwerte der Reaktionszeiten zwar in beiden Untersuchungsgruppen im Bereich der Norm liegen, daß sie aber im Etozolin-Kollektiv bei jeder Messung (auch schon in der Vorperiode) länger (nicht signifikant) sind als im Moduretik-kollektiv. Die Mittelwerte der Maximalamplituden zeigen an allen Untersuchungstagen eine gute Übereinstimmung. Die hohen Standardabweichungen (bei der Reaktionszeit über 10 %, bei der Maximalamplitude nur knapp unter 10 %) weisen auf die eingeschränkte Reproduzierbarkeit und beachtliche Störanfälligkeit bei diesem Untersuchungsverfahren hin.

Die errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen von Reaktionszeit und Maximalamplitude werden für die beiden Testkollektive in Form eines Säulendiagramms graphisch dargestellt (Abb. 1, 2).

Tabelle 10: Statistische Auswertung: Thrombelastogramm

a) Moduretik-Gruppe

	Reaktionszeit (min)				Maximalamplitude (mm)					
	Vorperiode		Medikation	Auslaß	Vorperiode		Medikation	Auslaß		
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
$\bar{x}$	5,05	5,71	5,60	6,0	5,31	62,4	61,5	65,4	64,7	62,8
VK	0,75	1,23	1,1	1,03	1,8	63,8	28,6	30,4	25,1	45,1
s	0,89	1,15	1,08	1,05	1,4	8,3	5,6	5,7	5,2	7,0
$x_{\min}$	4	4,5	4,5	4,5	3	44	53	56	55	45
$x_{\max}$	6,5	7,8	8,75	8,25	7,5	74	69	75	70	75

b) Etazololin-Gruppe

$\bar{x}$	6,17	6,12	6,18	6,22	6,32	64,0	64,2	64,5	64,3	63,1
VK	0,99	1,48	0,53	1,8	3,6	51,0	44,1	50,7	58,8	61,2
s	1,03	1,26	0,75	1,39	1,97	7,4	6,9	7,4	7,98	8,14
$x_{\min}$	4,5	3,5	5	4,5	2,75	51	55	55	44,5	49
$x_{\max}$	7,5	7,5	7,25	8,7	8,5	74,5	78	77	75	75,5

Abb. 1: Thrombelastogramm

Reaktionszeit

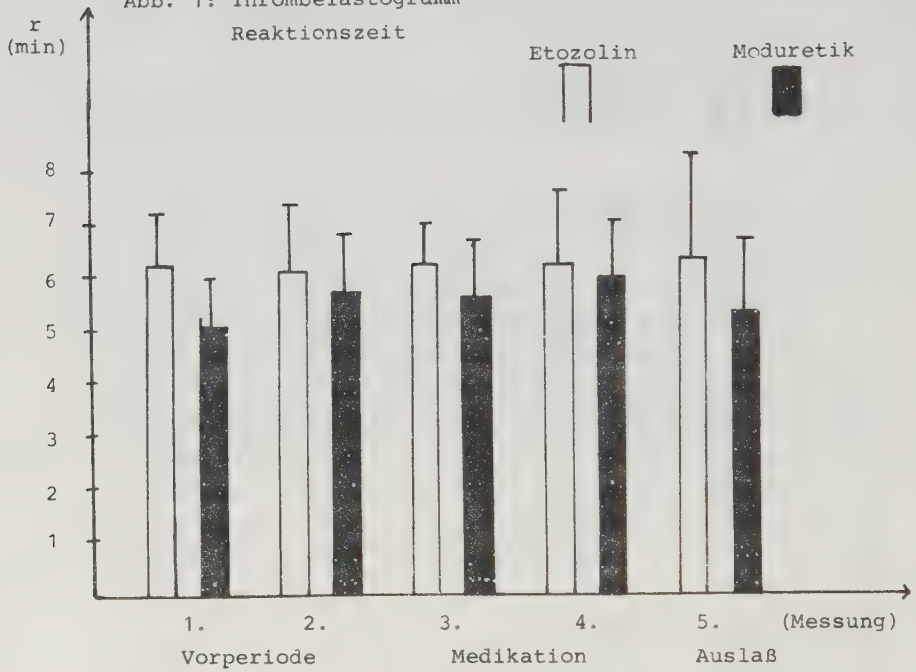
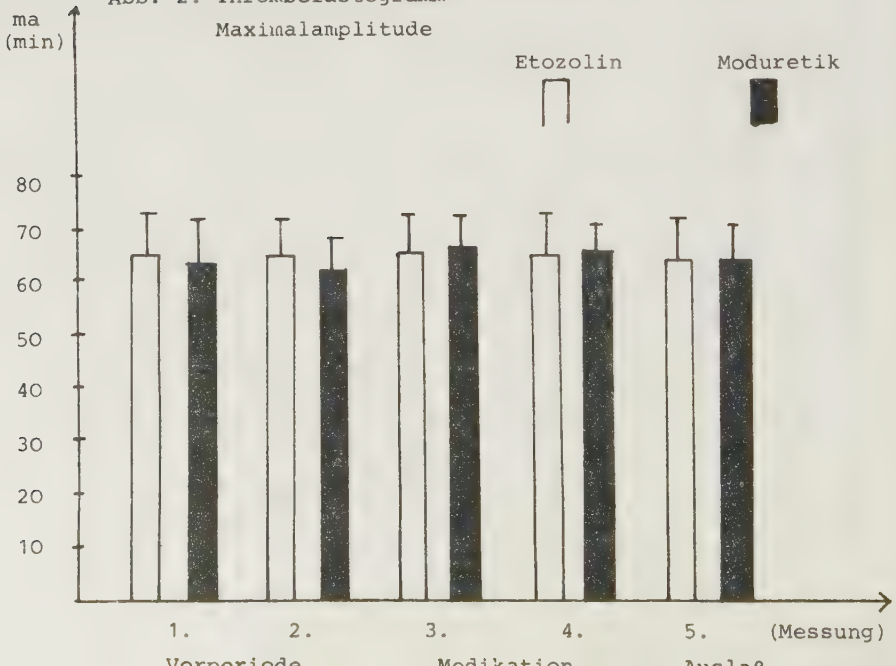


Abb. 2: Thrombelastogramm

Maximalamplitude



2. Spontanlyse nach Fearnley (15, 16)

2.1. Methode

Prinzip:

Citratplasma wird durch Thrombinzusatz zur Gerinnung gebracht. Gleichzeitig wird durch starke Plasmaverdünnung die Konzentration der antifibrinolytischen Faktoren gesenkt. Bei normaler lytischer Aktivität des Plasmas findet sich nach 24-stündiger Inkubation noch ein deutliches Gerinnsel, bei gesteigerter Lyse ist das Plasma klar.

Reagenzien:

Pufferlösung ph 7,3

Testthrombin (Firma Behring): 20 NIH-Einheiten/ml

Ausführung der Methode:

Citratplasma wird mit Puffer 1 : 32 verdünnt (0,25 ml Plasma u. 7,75 ml Puffer). Von dieser Verdünnung werden 0,8 ml in ein Ansatzröhrchen gegeben und nochmals 0,8 ml Puffer zugesetzt (Verdünnung 1 : 64). Anschließend wird 0,1 ml Testthrombinlösung (2 NIH-Einheiten) hinzugefügt, der Röhrcheninhalt vorsichtig durch zweimaliges Kippen gemischt, mit einem Gummistopsel verschlossen und 24 Stunden bei 37° C inkubiert. Von jedem Patienten werden zwei Ansätze gemacht und in jeder Untersuchungsreihe ein Mischplasma mitbestimmt, bestehend aus normalen Blutsenkungsmischplasma. Bei der Ablesung werden ein noch vorhandenes Gerinnsel als - = "negative Lyse", vereinzelte Fibrinflocken als (+) = "eingeschränkt positive Lyse" und ein fehlendes Gerinnsel als + = "positive Lyse" beurteilt.

2.2. Ergebnisse

Um die Ergebnisse annähernd statistisch auswerten zu können, wurden sie in folgendes Zahlenschema umgesetzt:

- Lyse = 1

(+) Lyse = 2

+ Lyse = 3

In der Tab. 11 sind die Ergebnisse der fünf Untersuchungstage für beide Testkollektive zusammengefaßt. Die gebrochenen Zahlen resultieren daraus, daß es sich um Mittelwerte aus Doppelbestimmungen handelt.

Tabelle 11: Spontanlyse

Pat. Nr.	Moduretik-Gruppe					Pat. Nr.	Etozolin-Gruppe				
	Vorperiode	Medikation			Auslaß		Vorperiode	Medikation			Auslaß
	I	II	III	IV	V		I	II	III	IV	V
1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1
3	1	1	1,5	1,5	1	5	2	1,5	1	1	1
4	1	1	2	-	-	6	2	2	1	1	1
7	1	1	1	1	1	11	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	12	1	1	1,5	1,5	2,5
9	1	1	1	1	1	14	1	1	1	1	1
10	2	1	2	1	1,5	16	1	1	1	1	1
13	1	1	-	-	-	17	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	20	1	1	-	-	-
18	1	1	1	-	-	23	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1,4	1	25	1	1	2	1	1
21	1	1	1	1	1	26	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	27	1	1	1	1,5	1
24	1	1	1	1	1	31	2	1,5	2	1	1
28	1	-	-	-	-	32	3	1,5	-	-	-
29	1	-	-	-	-	34	1	1	1	1	1
30	1	1	1	1	1						
33	2	1	1	1	1						

2.3. Statistische Auswertung und graphische Darstellung

Die statistische Auswertung erfolgt wie bereits beim TEG beschrieben. Weder bei Moduretik noch bei Etozolin läßt sich unter Medikation eine Aktivierung der Spontanlyse nachweisen (Tab. 12, Abb. 3).

Tabelle 12: Spontanlyse (Statistik)

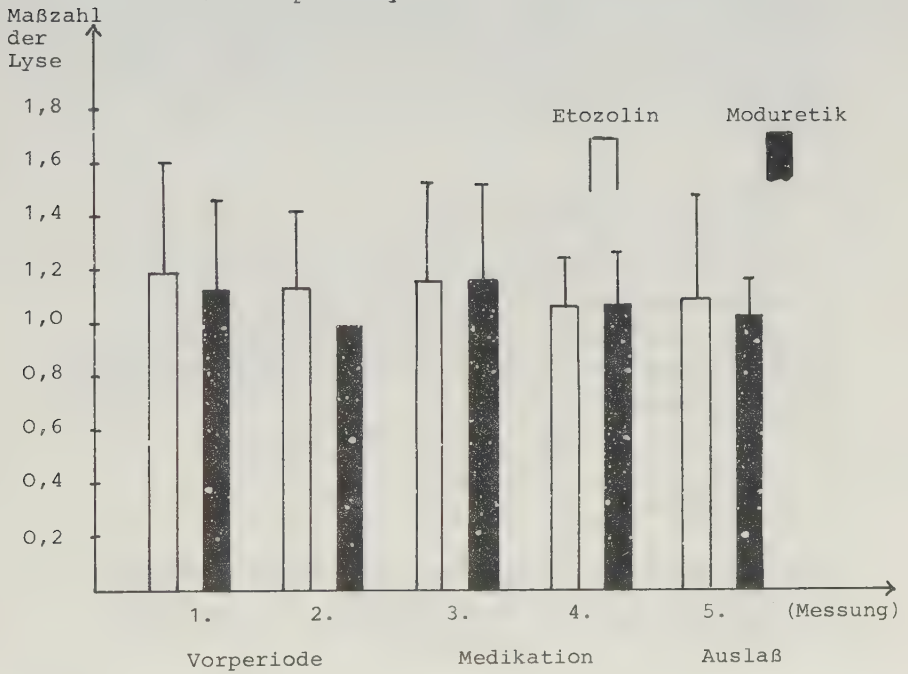
a) Moduretik-Gruppe

	Vorperiode		Medikation		Auslaß
	I	II	III	IV	V
n	15	15	15	13	13
$\bar{x}$	1,13	1,0	1,17	1,08	1,04
VK	0,12	0,0	0,12	0,03	0,02
s	0,35	0,0	0,36	0,19	0,14
$x_{\min}$	1	1	1	1	1
$x_{\max}$	2	1	2	1,5	1,5

b) Etozolin-Gruppe

n	14	14	14	14	14
$\bar{x}$	1,20	1,14	1,17	1,07	1,10
VK	0,168	0,086	0,120	0,103	0,140
s	0,43	0,30	0,37	0,18	0,40
$x_{\min}$	1	1	1	1	1
$x_{\max}$	2	2	2	1,5	2,5

Abb. 3: Spontanlyse



3. Hämatokrit

3.1. Methode

Prinzip:

Der prozentuale Anteil der festen Bestandteile (Formelemente) am Blutvolumen soll an einer mit Nativblut gefüllten und dann zentrifugierten Kapillare bestimmt werden.

Ausführung der Methode:

Ein heparinisiertes Kapillarröhrchen wird mit Nativblut gefüllt und auf einer Seite mit Kitt gut verschlossen. Mit einer Mikrohämatokritzentrifuge wird 10 min bei 10 000 rpm zentrifugiert und der prozentuale Anteil der roten Blutkörperchensäule zur Gesamtsäulenhöhe errechnet. Doppelbestimmungen.

3.2. Ergebnisse

Die Hämatokritwerte (Mittel aus den Doppelbestimmungen) der einzelnen Patienten aus beiden Untersuchungskollektiven sind in Tab. 13 niedergelegt.

3.3. Statistische Auswertung und graphische Darstellung

Bei jeder der fünf Messungen liegt der Mittelwert des Hämatokrits in der Etozolin-Gruppe niedriger als im Vergleichskollektiv. Da dieser Effekt schon in der Vorperiode besteht, ist er wohl gruppen- und nicht medikamentenbedingt. Ein Anstieg der Werte erfolgt in keinem der beiden Kollektive (Tab. 14 und Abb. 4).

abelle 13: Hämatokritwerte %

Pat. Nr.	Moduretik-Gruppe					Pat. Nr.	Etozolin-Gruppe				
	Vorperiode		Medikation		Auslaß		Vorperiode		Medikation		Auslaß
	I	II	III	IV	V		I	II	III	IV	V
1	47,9	47,1	47,3	48,6	48,6	2	49,3	47,2	46,9	43,6	47,5
3	54,9	51,4	45,7	45,8	50,7	5	40,0	38,6	40,0	39,9	40,0
4	44,8	45,7	50,0	-	-	6	43,8	44,3	46,0	43,9	44,7
7	51,7	49,3	49,3	40,0	46,5	11	46,9	46,3	45,8	44,3	47,1
8	44,3	42,9	44,1	43,6	42,3	12	48,0	47,7	49,8	48,3	48,7
9	44,4	52,9	44,3	41,6	47,3	14	46,5	43,5	43,6	43,6	44,3
0	42,9	45,0	44,3	45,7	45,5	16	43,7	43,0	43,0	41,6	44,1
3	50,0	50,0	-	-	-	17	40,9	40,0	42,9	39,5	37,4
5	48,7	48,7	55,8	51,5	51,5	20	45,1	49,3	-	-	-
8	45,7	44,9	40,8	-	-	23	40,0	41,4	44,3	39,9	40,0
9	51,1	51,8	52,5	53,8	46,5	25	44,2	44,3	45,7	42,7	45,1
1	48,6	48,6	48,6	47,9	40,0	26	44,1	45,7	43,0	44,3	45,7
2	45,0	45,4	46,0	42,3	43,9	27	41,3	41,4	42,1	42,3	43,0
4	48,5	43,6	43,0	46,5	43,2	31	44,3	41,6	42,5	48,6	41,4
8	41,5	-	-	-	-	32	48,8	52,9	-	-	-
9	40,1	-	-	-	-	34	45,0	43,9	47,1	42,2	46,5
0	48,0	50,0	50,0	45,7	47,9						
3	42,3	42,3	43,6	42,8	40,0						

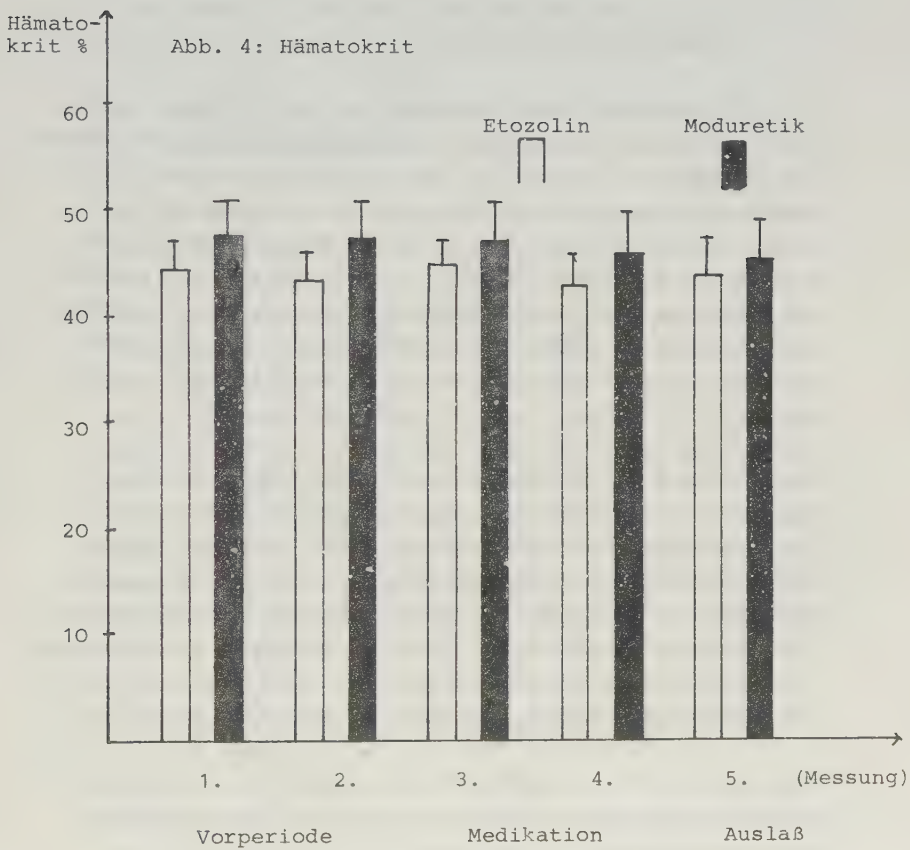
Tabelle 14: Hämatokrit (Statistik)

a) Moduretik-Gruppe

	Vorperiode		Medikation		Auslaß
	I	II	III	IV	V
n	15	15	15	13	13
$\bar{x}$	47,3	47,3	47,0	45,8	45,6
Var	11,56	10,58	15,0	14,35	12,4
s	3,5	3,4	4,0	3,9	3,7
$x_{\min}$	42,3	42,9	43,0	40,0	40,0
$x_{\max}$	54,9	51,8	55,8	51,5	51,5

b) Etozolin-Gruppe

n	14	14	14	14	14
$\bar{x}$	44,4	43,5	44,9	43,2	44,0
Var	6,97	6,74	4,54	7,03	1,87
s	2,7	2,7	2,2	2,75	3,3
$x_{\min}$	40,0	38,6	40,0	39,5	37,4
$x_{\max}$	49,3	52,9	49,8	48,6	48,7



III. Diskussion

1. Allgemeine Gesichtspunkte

Als grundsätzlich unbefriedigend muß die Tatsache gelten, daß sich von 65 ausgewählten und angeschriebenen Patienten nur 34 bereiterklärten, an der Studie mitzuwirken. Da von diesen nochmals 5 während der Untersuchung ausfielen (siehe B.I.2. Nebenwirkungen und Ausfälle), verbleiben nur 29 Patienten zur statistischen Auswertung. Die geplante Aufteilung der beiden Behandlungsgruppen in Patienten mit Hypertonie und mit Herzinsuffizienz mußte unterbleiben, da nur vier Probanden mit Herzinsuffizienz teilnahmen.

Obwohl bei allen Probanden die zusätzliche Medikation den Vorschriften des Prüfprotokolls angepaßt wurde und alle eindringlich darauf hingewiesen wurden, daß sie eigene Medikamente nur nach Rücksprache mit dem Versuchsleiter einnehmen dürfen, ist im Rahmen einer Studie mit ambulanten Patienten nicht sicher auszuschließen, daß sie, gerade wenn Nebenwirkungen auftreten, nicht doch z.B. auf ihre gewohnten Kopfschmerz- und Schlafmittel zurückgreifen.

Die Einnahme der zu prüfenden Diuretika versuchten wir durch häufiges Befragen und durch Kontrolle der Medikamentenrestbestände zu sichern.

Es muß ferner berücksichtigt werden, daß das Bewußtsein der Patienten, an einer Arzneimittelstudie mitzuwirken, bei besonders aufmerksamer Selbstbeobachtung und subjektiver Feststellung von Nebenwirkungen über eine Änderung der Verhaltensweisen zu einer Beeinflussung des Unter-

suchungsergebnisses führen kann. Da sich die Patienten nicht kannten, ist mit einer wechselseitigen Einflußnahme nicht zu rechnen.

2. Gerinnungsparameter

Der Vergleich der Aktivität der Gerinnungsfaktoren mit Hilfe des Thrombelastogramms zwischen Moduretik- und Etozolinbehandelten Patienten zeigt weder in der Reaktionszeit, noch in der Maximalamplitude signifikante Unterschiede. Auffallend ist, daß die Reaktionszeiten unter Etozolin bei jeder Untersuchung länger sind als unter dem Vergleichsmedikament. Beide Mittelwerte liegen aber im Normbereich und die Erklärung dürfte in einer natürlichen Differenz im Schwankungsbereich der Werte zu suchen sein, die sich auch während der Medikations- und Auslaßphase erhalten hat. Daß die angegebenen Fehlerquellen der Methode (siehe B.II.1.) nicht unbedeutend sind, zeigt die relativ hohe Standardabweichung gerade bei der Reaktionszeit ($> 10 \%$).

Die Ergebnisse stimmen mit denen der Untersuchung an Gesunden überein (14).

Die Problematik einer statistischen Auswertung der Spontanlyse ist dem Untersucher bekannt, wird aber wegen des besseren Überblicks bewußt in Kauf genommen. Die Ergebnisse der beiden Behandlungsgruppen stimmen während aller Untersuchungsphasen überein. Ein leichtes Ansteigen der Lysewerte unter Behandlung, wie sie von Lerch (39) für die S.Lyse und von Lederer (37) und Lerch (39) für die Spontanpapierfibrinolyse als Trend berichtet wird, (bei- des persönliche Mitteilungen), konnte nicht beobachtet werden.

Als relativ konstant über alle fünf Messungen erweisen sich in beiden Testkollektiven die Hämatokritwerte. Der Wert in der Etozolingruppe liegt jeweils etwas niedriger (nicht signifikant); der Grund dafür dürfte der gleiche sein wie bei der Reaktionszeit des TEG's.

Mit den durchgeführten Methoden konnte keine Beeinflussung des Blutgerinnungssystems durch Etozolin nachgewiesen werden.

3. Nebenwirkungen

Die an 6 von 14 Patienten unter Etozolin beobachteten Nebenwirkungen entsprechen in ihrem Schweregrad etwa denen, die an 5 von 13 Moduretik-Patienten registriert wurden. Sie bessern sich im Laufe der Behandlung von selbst und führten in keinem Falle zu einem Abbruch der Studie. Aus dem Beipackzettel der Herstellerfirma bei Moduretik und aus dem Informationsblatt bei Etozolin waren sie den Patienten bekannt, was diese möglicherweise zu einer besonders kritischen Selbstbeobachtung veranlaßte. Neue Nebenwirkungen traten nicht auf, auch nicht im Vergleich zu denen, die beim Test an Gesunden (21) ermittelt wurden. Somit kann man Etozolin wohl als gut verträgliches Saluretikum bezeichnen.

4. Klinische Werte

Der Vergleich von BKS, Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Differentialblutbild, Harnstatus, Blutzucker, Transaminasen, alkalischer Phosphatase und Gesamteiweiß vor und nach Behandlung ließ in keinem der beiden Test-

kollektive auf signifikante Veränderungen schließen. Ferner kam es unter keiner der beiden Therapien zu einer bemerkenswerten Differenz der Elektrolyte im Serum vor und während der Behandlung, was besonders für das Kalium hervorzuheben ist.

Der bei gesunden Freiwilligen beobachtete Anstieg des Kreatinins (21) konnte weder für Etozolin noch für Moduretik nachgewiesen werden.

Besonders auffallend hingegen war der Anstieg der Harnsäure. Unter Etozolin wurde die obere Normgrenze (6,5 mg/100 ml) in 11 von 14 Fällen (Ausgangswert bereits bei 5 Patienten über den Normbereich erhöht), unter Moduretik in 9 von 15 Fällen (Ausgangswert bereits bei 4 Patienten erhöht) überschritten.

Der Mittelwert der Harnsäure aller Etozolin-Patienten steigt unter Behandlung nicht nur an, sondern überschreitet sogar die obere Normgrenze und fällt im Auslaß wieder ab. Eine geringere Zunahme der Harnsäurewerte wurde auch im Vergleichskollektiv beobachtet. Es sollte also wie auch bei anderen stark wirkenden Diuretika der Harnsäurespiegel häufiger kontrolliert werden, weil die Möglichkeit der Auslösung eines Gichtanfalles in Betracht zu ziehen ist.

C. Zusammenfassung

- I. Im Rahmen eines offenen Vergleichs mit 2-wöchiger Vorperiode, 5-wöchiger Medikationsperiode und 2-wöchiger Auslaßperiode sollte an ambulanten Patienten mit Hypertonie oder Herzinsuffizienz eine Beeinflussung des Blutgerinnungssystems durch Etozolin nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Als Vergleichsmedikament kommt Moduretik^R zur Anwendung.
- II. In eigenen Experimenten wurden die gerinnungsspezifischen Parameter Thrombelastogramm (mit Reaktionszeit und Maximalamplitude), Spontanlyse (n. Fearnley) und der Hämatokrit bestimmt.
- III. Die Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Einfluß von Etozolin auf das Blutgerinnungssystem, sowohl im Vergleich zur Vorperiode als auch im Vergleich zu Moduretik.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind als leicht zu bezeichnen und zwingen in keinem Fall zu einem Abbruch des Versuchs. Von den klinischen Parametern bleiben die meisten im Normbereich; dem auffälligen Anstieg der Harnsäurewerte muß gegebenenfalls mit einem Uricosuricum entgegengetreten werden, eine häufigere Kontrolle ist geboten.

D. Literaturverzeichnis

1. Barnett, A.; Taubmann, J.;
Durrent status of treatment of severe hypertension
Med.J.Aust., 2(15) 563-6, 1976
2. Berglund, G.; Andersson, O.; Larsson, O.;
Antihypertensive effect and side-effects of bendroflume-
thiazide and propranolol
Acta.Med.Scand., 199 (6) 499-506, 1976
3. Bevegiard, S.; Castenfors, J.; Danielson, M.;
Haemodynamic effects of four months' mefruside therapy
in hypertensive patients
Acta.Med.Scand., 201 (1-2) 93-7, 1977
4. Bevigard, S.; Castenfors, J.; Danielson, M.;
Haemodynamic effects of saluretic treatment and beta-
receptor blockade in patients with essential hyper-
tension
Acta.Med.Scand., 201 (1-2) 99-104, 1977
5. Beretta-Piccoli, C.; Weidmann, P.; De Chatel, R.;
Beziehungen zwischen Blutdruck, Blutvolumen und
Plasmarenin während Diuretikatherapie bei essentieller
Hypertonie. Vergleich des Mineralocorticoid-Anta-
gonisten Spironlacton mit dem "Schleifendiuretikum
Mefrusid"
Schweiz.Med. Wochenschr., 107 (4) 104-15, 1977
6. Chalmers, J.; Korner, P.; Tiller, D.;
Double-Blind factorial trial of prindolol and hydro-
chlorothiazide in hypertension
Med.J.Aust., 1 (18) 650-3, 1976
7. Chalmers, J.; Tiller, D.; Horvath, J.;
Effects of timolol and hydrochlorothiazide on blood-
pressure and plasma renin activity. Double-blind
factorial trial
Lancet., 2 (7981) 328-31, 1976
8. Chalmers, J.; Horvath, J.; Korner, P.;
Quantitative effects of timolol and hydrochlorothiazide
on blood pressure, heart rate and plasma renin activi-
ty: results of a double-blind factorial trial in
patients with essential hypertension
Clin.Sci.Mol.Med., 51 Suppl., 3 517S-519S, 1976

9. Dannhorn, R.; Mueller, A.;
Ambulante Behandlung der arteriellen Hypertonie mit
der neuen Kombination "Saluretikum und Beta-Sympathiko-
lytikum"
Fortschr.Med., 93 (30) 1503-5, 1975
10. Daves, D.; Wilson, G.;
Diuretics: mechanism of action and clinical applica-
tion
Drugs., 9 (372) 178 - 266, 1975
11. Deering, R.; Fox, A.; Ison, L.;
The management of essential hypertension with once
daily administration of timolol maleate and bendro-
fluazide
J.Int.Med.Res., 5 (2) 114-9, 1977
12. Ehrlich, U.; Klepzig, H.;
Langzeittherapie bis über neun Jahre mit Spironolacton
bei der Hydropischen Herzinsuffizienz
Med.Klin., 71 (38) 1546-54, 1976
13. Fagard, R.; Amery, A.; De Plaen, J.;
Relative value of beta blockers and thiazides for
initiating antihypertensive therapy. Beta blockers
or thiazides in hypertension
Acta.Cardiol. (Brux)., 31 (5) 411-26, 1976
14. Faßbender, M.;
Zur Beeinflussung des Blutgerinnungssystems durch ein
neues Diuretikum (Etozolin) bei gesunden Freiwilligen
Med.Diss., München 1977
15. Fearnley, G. R.;
Evidence of a diurnal fibrinolytic rhythm with a simple
method of measuring natural fibrinolysis
Clin.Sci., 16 : 645, 1957
16. Fearnley, G. R.;
Fibrinolysis
Edward Arnold Publishers LTD. 14, London 1965
17. Ferguson, R.; Turek, D.; Rovner, D.;
Spironolactone and hydrochlorothiazide in normal-renin
and low-renin essential hypertension
Clin.Pharmacol.Ther., 21 (1) 62-9, 1977
18. Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.;
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Bibliographisches Institut Mannheim/Wien/Zürich, 1975

19. Gabor, G.; Javor, T.; Szam, T.;
Hypertoniebehandlung mit einer Kombination von Prin-
dolol und Clopamid
Münch.Med.Wochenschr., 117 (46) 1853-6, 1975
20. Gordon, R.;
Initial treatment of the young hypertensive: thiazide
diuretic or beta-adrenoreceptor-blocking agent in a
single daily dose?
Clin.Sci.Mol.Med., 51 Suppl. 3 631S-363S, 1976
21. Goossens, N.; Marshall, M.;
Zur Frage der Beeinflussung des Blutgerinnungs- und
Fibrinolyseystems und klinischer Parameter durch
das Saluretikum Etozolin bei Gesunden
Med. Welt 29: 1091-95, 1978
22. Habermann, E.; Löffler, H.;
Spezielle Pharmakologie und Arzneitherapie
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1977
23. Hartert, H.;
Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie,
einem neuen Untersuchungsverfahren
Klin.Wschr. 26; 577-583, 1948
24. Hartert, H.;
Messende Verfolgung der Blutgerinnung mit dem Hellige
Thrombelastographen
Hellige Nachrichten 13 : 5-8, 1954
25. Heimsoth, V.;
Studies covering combined treatments with xipamide.
Results of a long-term antihypertensive treatment
Int.J.Clin.Pharmacol. Biopharm., 15 (6) 260-6, 1977
26. Hunyor, S.; Zweifler, A.; Hansson, L.;
Effect of high dose spironolactone and chlorthalidone
in essential hypertension: relation to plasma renin
activity and plasma volume
Aust.NZ.J.Med., 5 (1) 17-24, 1975
27. Jaenecke, J.;
Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 41-44, 1971
28. Jaettelae, A.; Pyöraelae, K.;
A controlled study on the anti-hypertensive effect of
a new beta-adrenoreceptor-blocking drug, metoprolol,
in combination with chlorthalidone
Clin.Sci.Mol.Med., 51 Suppl 3 521S-523S, 1976

29. Karlberg, B.; Kagedal, B.; Tegler, L.;
Renin concentrations and effect of propranolol and
spironolactone in patients with hypertension
Br.Med.J., 1 (5004) 251-4, 1976
30. Karlberg, B.; Kagedal, B.; Tegler, L.;
Controlled treatment of primary hypertension with
propranolol and spironolactone. A crossover study
with special reference to initial plasma renin
activity
AM.J.Cardiol., 37 (4) 642-49, 1976
31. Kirchmair, H.;
"Therapie des kardinalen Ödems" in Langzeittherapie
mit Diuretika
Urban u. Schwarzenberg 1975, p. 43
32. Kleinschmidt, A.;
"Die allgemeine Indikationen der Diuretika" in Klini-
sche Pharmakologie der Diuretika
Urban und Schwarzenberg 1969, p. 63
33. Klump, F.; Braun, B.; Klaus, D.;
Spironlacton und Thiabutazid bei der Behandlung der
essentiellen Hypertonie
Dtsch.Med.Wochenschr., 100 (12) 577-84, 1975
34. Krüger, K.;
Der arterielle Hochdruck
Schriftenreihe der Farbwerke Hoechst AG, April 1974
35. Krüger, K.;
Die muskuläre Herzinsuffizienz
Schriftenreihe der Farbwerke Hoechst AG, 1972, 33
36. Kourouklis, C.; Christensen, O.; Augoustakis, D.;
Bumetanide in congestive heart failure
Curr.Med.Res.Opin., 4 (6) 422-31, 1976
37. Lederer, L.;
Persönliche Mitteilung, 1978
38. Leehuis, M.; van Damme, K.; Struyvenberg, A.;
Effects of chlorthalidone on serum and total body
potassium in hypertensive patients
Acta.Med.Scand., 200 (1-2) 37-45, 1976
39. Lerch, W.;
Persönliche Mitteilung, 1978

40. Levy, B.;
The efficacy and safety of furosemide and a combination of spironolactone and hydrochlorothiazide in congestive heart failure
J.Clin.Pharmacol., 17 (7) 420-30, 1977
41. Lewandowski, G.; Schnieders, B.;
Grundzüge der Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln in der BRD
Aesopus Verlag 1977
42. Loew, D.;
"Ödemtherapie mit Diuretika" in Diuretika: Chemie, Pharmakologie, Therapie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, p. 150
43. Marshall, A.; Barritt, D.; Pocock, J.;
Evaluation of beta blockade, bendrofluazide, and prazosin in severe hypertension
Lancet., 1 (8006) 271-4, 1977
44. McMahon, F.;
Efficacy of an antihypertensive agent. Comparison of methyldopa and hydrochlorothiazide in combination and singly
Jama., 231 (2) 155-8, 1975
45. Milliez, P.; Tcherdakoff, P.;
Antihypertensive activity of a new agent, indapamide: a double-blind study
Curr.Med.Res.Opin., 3 (1) 9-15, 1975
46. Moeller, J.;
Die Prognose der Hypertonie
Schriftenreihe der Farbwerke Hoechst AG, März 1974
47. Muesan, G.; Magnani, B.; Agabiti-Rosei, E.;
Evaluation of the effect of timolol alone and in combination with hydrochlorothiazide and amiloride in treatment of mild to moderate arterial hypertension: double-blind, controlled study
Clin.Sci.Mol.Med., 51 Suppl 3 529S-531S, 1976
48. Murchison, L.; Bewsher, P.;
Lack of effect of bumetanide on body potassium content in hypertension
Br.J.Clin.Pharmacol., 2 (1) 87-91, 1975

49. Pedersen, O.;
Treatment of mild to moderate essential arterial hypertension with timolol alone and in combination with moduretic (hydrochlorothiazide with amiloride).
A multicenter double-blind crossover study
In: Concepts in the treatment of hypertension.
Amsterdam, Excerpta Medica, 1977 W3 EX89 No. 406, 1976
50. Persson, I.;
The antihypertensive effect of pindolol (visken) alone and combined with clopamide (brinaldix)
Eur.J.Clin.Pharmacol., 11 (6) 419-21, 1977
51. Petrie, J.; Galloway, D.; Webster, J.;
Atenolol and bendrofluazide in hypertension
Br.Med.J., 4 (5989) 133-5, 1975
52. Piper, W.;
Innere Medizin
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1974, p. 60
53. Rosenman, R.;
Combined clonidine-chlorthalidone therapy in hypertension. Two years experience in 30 patients
Arch.Intern.Med., 135 (9) 1236-9, 1975
54. Saito, I.; Misumi, J.; Kondo, K.;
Effects of furosemide and chlorothiazide on blood pressure and plasma renin activity
Cardiovasc.Res., 10 (2) 149-52, 1976
55. Sigurd, B.; Olesen, K.; Wennevold, A.;
The supra-additive natriuretic effect in a addition of bendroflumethiazide and bumetanide in congestive heart failure. Permutation trial tests in patients in longterm treatment with bumetanide
am Heart,J. 89 (2) 163-70, 1975
56. Solheim, S.; Sundsfjord, J.; Giezendanner, L.;
The effect of spironlactone (aldactone) and methyl-dopa in low and normal renin hypertension
Acta.Med.Scand., 197 (6) 451-6, 1975
57. Valmin, K.; Hansen, T.;
Treatment of benign essential hypertension: comparison of furosemide and hydrochlorothiazide
Eur.J.Clin.Pharmacol., 8 (6) 393-401, 1975

58. Vlachakis, N.; Mendlowitz, M.;
Alpha- and beta-adrenergic receptor blocking agents
combined with a diuretic in the treatment of essen-
tial hypertension
J.Clin.Pharmacol., 16 (7)
59. Vorburger, C.;
Die Antihypertensive Wirkung von Timololmaleat
(Blocadren) in gestaffelter Kombination mit einem
Diuretikum
Schweiz, Med.Wochenschr., 106 (43) 1474-81, 1976
60. Webster, J.; Jeffers, T.; Galloway, D.;
Atenolol, methyldopa, and chlorthalidone in moderate
hypertension
Br.Med.J., 1 (6053) 73-8, 1977
61. Wilburn, R.; Blaufuss, A.; Bennet, C.;
Long-term treatment of severe hypertension with
minoxidil, propranolol and furosemide
Circulation, 52 (4) 706-13, 1975
62. Wilcox, R.; Mitchell, J.;
Contribution of atenolol, bendrofluazide, and
hydralazine to management of severe hypertension
Br.Med. J., 2 (6086) 547-50, 1977
63. Wilkonson, P.; Issler, H.; Hesp, R.;
Total body and serum potassium during prolonged
thiazide therapy for essential hypertension
Lancet, 1 (7910) 759-62, 1975
64. Wilson, M.; Morgan, T.; Gillies, A.;
A role of furosemide in resistant hypertension
Med.J.Aust., 1 (7) 213-5, 1977
65. Wimmer, P.;
Klinische Prüfung eines Kombinations-Präparates
von Clonidin und Cyclothiazid
Münch.Med.Wochenschr., 119 (34) 1085-8, 1977
66. Witchitz, S.; Kamoun, A.; Chiche, P.;
A double-blind study in hypertensive patients of
an original new compound, indapamide
Curr.Med.Res.Opin., 3 (1) 1-8, 1975

E. Lebenslauf

Am 17.05.1953 wurde ich, Norbert Rindle als Sohn des Prokuristen Rudolf Rindle und seiner Ehefrau Sonja Rindle, geb. Reisinger, in Augsburg geboren. 1955 übersiedelte ich mit meinen Eltern nach Derching, wo ich von 1959 bis 1964 die Volksschule besuchte. Im September 1964 trat ich an das Humanistische Gymnasium bei St. Stephan in Augsburg über und legte dort 1973 die Reifeprüfung ab. Nach zwei Trimestern Rechtswissenschaft an der Universität Augsburg erhielt ich zum Sommersemester 1974 einen Studienplatz in Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Im März 1976 absolvierte ich die Ärztliche Vorprüfung, im März 1977 den Ersten Abschnitt, im März 1979 den Zweiten Abschnitt und im April 1980 den schriftlichen Teil des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung. Den mündlichen Teil des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung bestand ich am 21.05.1980.

